

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Domagoj Vlašić

Terapija autoimunih buloznih dermatoza

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Branke Marinović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

Mentor rada: prof. dr. sc. Branka Marinović

SADRŽAJ

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. UVOD.....1

4. EPIDERMALNE I EPIDERMO-DERMALNE ADHEZIJSKE MOLEKULE2

4.1 Međustanični spojevi u epidermisu.....2

4.1.1. Dezmosomi2

4.1.2. *Zonula adherens*.....3

4.2. Zona bazalne membrane3

5. AUTOIMUNE BULOZNE DERMATOZE: POVIJESNI OSVRT5

6. SUVREMENA PODJELA AUTOIMUNIH BULOZNIH DERMATOZA.....7

7. PEMFIGUS8

7.1. DEFINICIJA8

7.2. EPIDEMIOLOGIJA.....9

7.3. ETIOPATOGENEZA9

7.4. KLINIČKA SLIKA11

7.5. DIJAGNOSTIČKE METODE11

7.5.1. DIREKTNA IMUNOFLUORESCENCIJA (DIF).....12

7.5.2. INDIREKTNA IMUNOFLUORESCENCIJA (IIF).....12

7.5.3. ELISA13

8. SUVREMENI TERAPIJSKI PRISTUP VULGARNOM PEMFIGUSU14

8.1. FAZE INDUKCIJE I ODRŽAVANJA REMISIJE15

8.2. SUSTAVNA KORTIKOSTEROIDNA TERAPIJA16

8.3. PULSNA PRIMJENA INTRAVENSKIH KORTIKOSTEROIDA.....17

8.4. ADJUVANTNI LIJEKOVI.....18

8.4.1. AZATIOPRIN.....18

8.4.2 MOFETILMIKOFENOLAT19

8.4.3. RITUKSIMAB20

8.4.3. CIKLOFOSFAMID I DEKSAMETAZON-CIKLOFOSFAMIDNA PULSNA TERAPIJA 21

8.4.4. INTRAVENSKI IMUNOGLOBULINI22

8.4.5. METOTREKSAT.....22

8.4.6. DAPSON23

8.5. PLAZMAFEREZA	23
8.6. IMUNOADSORPCIJA	24
9. BULOZNI PEMFIGOID	26
9.1. EPIDEMIOLOGIJA.....	27
9.2. ETIOPATOGENEZA	27
9.3. KLINIČKA SLIKA	28
9.4. DIJAGNOSTIKA.....	28
9.5. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA	29
10. SUVREMENE TERAPIJSKE SMJERNICE U LIJEČENJU BULOZNOG PEMFIGOIDA.....	29
10.1. SUSTAVNA TERAPIJA KORTIKOSTEROIDIMA	30
10.2. LOKALNA KORTIKOSTEROIDNA TERAPIJA	30
10.4. AZATIOPRIN	31
10.5. ANTIBIOTICI I NIKOTINAMID.....	31
10.4. METOTREKSAT	32
10.5. MOFETILMIKOFENOLAT	33
10.6. DAPSON.....	33
10.7. INTRAVENSKI IMUNOGLOBULINI	34
10.8. KLORAMBUCIL	34
10.9. CIKLOFOSFAMID.....	35
11. ZAKLJUČAK	37
12. ZAHVALE	38
13. LITERATURA	39
14. ŽIVOTOPIS	46

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

AIBD	autoimune bulozne dermatoze
AZA	azatioprin
BP	bulozni pemfigoid
BPAg1	antigen buloznog pemfigoida 1
BPAg2	antigen buloznog pemfigoida 2
DIF	direktna imunofluorescencija
DP	deksametazon-ciklofosamidni puls
Dsg	dezmoglein
ELISA	engl. enzyme linked immunosorbent assay
IFAP	engl. intermediate – filament – associated protein
IgG	imunoglobulin G
IIF	indirektna imunofluorescencija
IVIg	intravenski imunoglobulin
KS	kortikosteroid
MFM	mofetilmikofenolat
MTX	metotreksat
p200	protein 200
PV	<i>pemphigus vulgaris</i>

1. SAŽETAK

Terapija autoimunih buloznih dermatoza

Domagoj Vlašić

Autoimune bulozne dermatoze (AIBD) čine heterogenu skupinu bolesti kože i sluznica kod kojih je primarna eflorescencija mjehur. Lezije nastaju zbog djelovanja autoprotutijela usmjerenih prema strukturnim glikoproteinskim sastavnicama epidermisa i epidermalno-dermalne granice. Radi se o teškim bolestima koje su u prošlosti, prije otkrića kortikosteroidne terapije, nerijetko bile smrtonosne. Danas se značajno smanjila stopa mortaliteta od ovih bolesti, no smrtni ishod nije isključen, najčešće zbog nuspojava imunosupresivne terapije ili rezistencije na uobičajni terapijski pristup. Dva najčešća patološka entiteta u ovoj skupini su vulgarni pemfigus i bulozni pemfigoid, koji najčešće zahvaćaju populaciju srednje i starije životne dobi. Terapijski pristup ovisi ne samo o vrsti AIBD, nego i o težini bolesti, komorbiditetima te podnošljivosti terapije odnosno o njenim nuspojavama. Središnje mjesto u liječenju zauzima kortikosteroidna terapija koja je kao zlatni standard prepoznata još sredinom prošlog stoljeća. No, napredak u razumijevanju kompleksne imunopatogeneze ovih bolesti omogućio je primjenu novijih terapijskih opcija, poput monoklonskih protutijela, u liječenju bolesnika s težim oblicima bolesti koji nisu zadovoljavajuće odgovorili na konvencionalnu terapiju.

Ključne riječi: autoimune bulozne dermatoze, pemfigus, bulozni pemfigoid, terapija.

2. SUMMARY

Treatment of Autoimmune Bullous Dermatoses

Domagoj Vlašić

Autoimmune bullous dermatoses (AIBD) are a heterogeneous group of chronic mucocutaneous diseases with a blister as the primary lesions. Blisters are a consequence of pathological autoimmune reaction caused by auto-antibodies which react with structural glycoprotein components of the epidermis and the epidermal-dermal barrier. AIBD are severe diseases which have been, prior to the discovery of corticosteroid therapy, considered as lethal diseases. Nowadays, the mortality rate of these diseases is significantly reduced; however, the letal outcome may occur due to the side effects of immunosuppressive therapy or resistance to conventional therapeutic approach. Two most common pathological entities in this group are pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid, most commonly affecting the middle-aged and older population. Therapeutic approach depends not only on the type of AIBD, but also on the severity of the disease, comorbidities and tolerability of the therapy or its adverse effects. Corticosteroids are most widely used treatment, which have been recognized as a gold standard since 1950s. However, progress in understanding complexity of immunopathogenesis has enabled the use of new therapeutic options, such as monoclonal antibodies, in the treatment of patients with the severe disease types or of those who have not responded satisfactorily to conventional therapy.

Key words: autoimmune bullous dermatoses, pemphigus, bullous pemphigoid, therapy.

3. UVOD

Autoimune bulozne dermatoze (AIBD) heterogena su skupina kroničnih, stečenih bolesti koje su klinički obilježene pojavom mjehura na koži i sluznicama. Mjehuri nastaju zbog stvaranja autoprotutijela koja su usmjerena prema strukturnim proteinima adhezijskih molekula, bilo intraepidermalno, bilo u zoni bazalne membrane.

Radi se o teškim bolestima koje su u prošlosti, prije otkrića kortikosteroidne terapije, nerijetko bile smrtonosne. Danas se značajno smanjila stopa mortaliteta od ovih bolesti, no smrtni ishod ipak je moguć, najčešće zbog nuspojava imunosupresivne terapije ili zbog rezistencije na uobičajene modalitete liječenja.

AIBD se klasificiraju u 4 skupine: skupinu pemfigusa, skupinu pemfigoida, stečenu buloznu epidermolizu i herpetiformni dermatitis.

Terapijski pristup ovisi ne samo o vrsti AIBD, nego i o težini bolesti, komorbiditetima te podnošljivosti terapije odnosno o nuspojavama iste. Iako je sustavna kortikosteroidna terapija prvi terapijski izbor u bolesnika s AIBD, napredak u razumijevanju imunopatogeneze ovih bolesti omogućio je primjenu novijih terapijskih opcija, poput monoklonskih protutijela, u liječenju bolesnika s težim oblicima bolesti koji nisu zadovoljavajuće odgovorili na konvencionalnu terapiju.

S obzirom da skupini AIBD pripada veći broj entiteta, cilj je ovoga rada dati pregled terapijskog pristupa dvama najčešćim autoimunim buloznim dermatozama u kliničkoj praksi, a to su vulgarni pemfigus i bulozni pemfigoid.

4. EPIDERMALNE I EPIDERMO-DERMALNE ADHEZIJSKE MOLEKULE

Za očuvanje integriteta epidermisa odgovorni su međustanični spojevi koji povezuju keratinocyte međusobno te keratinocyte bazalnog sloja sa zonom bazalne membrane. Temeljni interepidermalni međustanični spojevi su dezmosomi i *zonula adherens*, dok su za povezanost keratinocita bazalnog sloja sa zonom bazalne membrane odgovorni hemidezmosomi.

4.1 Međustanični spojevi u epidermisu

4.1.1. Dezmosomi

Dezmosomi su strukture koje povezuju stanične intermedijarne filamente sa staničnom membranom i susjednim stanicama. Osnovne adhezijske komponente dezmosoma su kadherini, dezogleini i dezokolini.

Kadherini su transmembranski glikoproteini koji se sastoje od tri domene: izvanstanične, transmembranske i citoplazmatske. Citoplazmatskom domenom se kadherini vežu za citoskelet. Ekspresija kadherina mijenja se tijekom diferencijacije te se razlikuje u koži od one na sluznicama (1).

Podobitelji dezogleina (Dsg) čine tri proteina: Dsg-1, Dsg-2 i Dsg-3. Autoprotutijela na Dsg-1 prisutna su kod *pemphigus foliaceus* te u nekih bolesnika s vulgarnim pemfigusom. Glavni ciljni antigen u vulgarnom pemfigusu je Dsg-3. Dsg-3 je izražen samo na stanicama bazalnoga sloja te na suprabazalnim slojevima epidermisa, dok je Dsg-1 izražen u svim slojevima epidermisa, a poglavito u površinskim slojevima. Na sluznicama je vrlo snažno izražen Dsg-3, dok je izraženost Dsg-1 vrlo slaba (2,3).

S unutarnje strane stanične membrane nalazi se pričvrtna ploča dezmosoma, kružna nakupina guste tvari koju izgrađuju brojni proteini koji nisu glikozilirani, od kojih su najznačajniji plakoglobin, dezoplakin-1, dezoplakin-2 i plakofilin.

Plakoglobin se nalazi ne samo u dezmosomima, nego i u *zonula adherens*, gdje interakcijom s kadherinima reguliraju adheziju. Dezmozoplakini 1 i 2 su temeljna veza između keratinskih filamenata i ploče dezmosoma. Plakofilini se vežu izravno za dermozoplakin, a također izravno povezuju keratine i dezmosomske kadherine, što dodatno povećava stabilnost ploče dezmosoma (1).

4.1.2. Zonula adherens

Zonula adherens obuhvaća epitelne kadherine (E-kadherini), glikoproteini stanične membrane. Kadherini međusobno priležećih stanica spajaju se po obrascu koji se uspoređuje sa zatvaranjem patentnog zatvarača. Interakcija između citoplazmatske domene E-kadherina i katenina (citoplazmatskih proteina) nužna je za postizanje odgovarajuće adhezije stanica. Dodatno, plakoglobin može stvarati komplekse s E-kadherinom (4).

4.2. Zona bazalne membrane

Između keratinocita bazalnog sloja epidermisa i priležećeg dermisa nalazi se bazalna membrana, koju čine dva sloja: *lamina lucida* i *lamina densa*. Glavne komponente *lamina lucida* su laminini.

Iznad *lamina lucida* nalaze se hemidezmosomi koji povezuju bazalnu membranu s keratinocitima bazalnog sloja. Transmembranska komponenta hemidezmosoma sadrži BP180 i $\alpha 6\beta 4$ integrin. BP180 čini kolagen tipa XVII koji sadržava intracelularnu i ekstracelularnu domenu. Intracelularna globularna domena povezuje se s BP230, a dodatni stabilizirajući učinak imaju plektin i $\beta 4$ integrin. Dugačku ekstracelularnu domenu čini kolagen tipa VII koji se povezuje s $\alpha 6$ integrinom $\beta 3$ lancem laminina 5 (laminin-332) u predjelu sidrenih filamenata (5).

Više izoformi laminina predstavljaju most između transmembranskih molekula hemidezmosoma i molekula dermalnog matriksa. Intracelularna komponenta hemidezmosoma sadrži BP230, polipeptid koji pripada obitelji plakina i ciljni je antigen

za autoprotutijela u buloznom pemfigoidu. Među ostalim proteinima koji su zastupljeni u intercelularnoj ploči hemidezmosoma izdvajaju se HD1, IFAP300 i P200.

Sidreni filament bogati lamininom 5 i kolagenom tipa IV povezuju *laminu lucidu* s *laminom densom*. Sidrene fibrile formiraju polukružne petlje građene od kolagena tipa VII, a nalaze se ispod *lamina densa* i umetnute su u gornji dermis (5).

Mehanička stabilnost i povezanost epidermisa i dermisa ovisi o integritetu gore navedenih komponenti adhezijskog kompleksa dermo-epidermalnog spoja.

5. AUTOIMUNE BULOZNE DERMATOZE: POVIJESNI OSVRT

Prema Walteru F. Leveru, Wichmann je prvi pažljivo opisao nekoliko slučajeva vulgarnog pemfigusa 1791. Stoljeće kasnije, odnosno 1884. god., Cazenave identificira podtip *pemphigus foliaceus*, što je potvrdilo nedvosmisleno postojanje bulozne bolesti i karakterističnost njihove kliničke i patohistološke slike (6). U svom radu 1943. Civatte otkriva akantolizu (gubitak stanične adhezije) u pemfigusu i razlikuje ovu histologiju od subepidermalnih mjehurića buloznog pemfigoida i dermatitisa herpetiformisa.

Zatim je prošlo još 20 godina do temeljnog otkrića Beutnera i Jordona, tada studenta medicine, da serumi bolesnika s vulgarnim pemfigusom imaju IgG autoprotutijela usmjerena na staničnu membranu keratinocita što je dokazano indirektnom imunofluorescencijom. Otkriće tih autoprotutijela dovelo je do važnog razumijevanja da je pemfigus autoimuna bolest posredovana IgG-om. Dokaz da su autoprotutijela stvarni uzrok pemfigusa prikazan je na kulturi stanica ljudske kože (7). Naposljetku, imunokemijskom metodom su otkriveni antigeni za IgG autoprotutijela - dezmosomalni kadherini, isprva nazvani pemphigus foliaceus antigeni. Kasnije se pokazalo da je to dezmosomalni glikoprotein, sada nazvan desmoglein 1, dok je kloniranjem cDNAm autoprotutijela vulgarnog pemfigusa pronađen novi ciljani dezmosomalni kadherin, desmoglein 3 (8,9). Te su studije pokazale da su autoprotutijela u pemfigusu usmjerena protiv molekula koje sudjeluju u staničnoj adheziji. Takva otkrića su također omogućila razvoj novih dijagnostičkih metoda.

Iako su Civatte i drugi primijetili da su neke bulozne bolesti subepidermalne i stoga različite od pemfigusa, Lever analizom prethodnih podataka i proučavanjem vlastitih bolesnika jasno definira bulozni pemfigoid kao zasebnu bolest, izdvajajući je iz skupine pemfigusa i od herpetiformnog dermatitisa (10). U bolesnika s buloznim pemfigoidom, IgG autoprotutijela usmjerena protiv bazalne membrane pronađena su u serumu indirektnom imunofluorescencijom i *in vivo* u koži metodom direktne imunofluorescencije (11). Ovo otkriće Beutnera, Levera i Jordona osiguralo je imunološku osnovu za razlikovanje pemfigoida od pemfigusa. Kulture stanica kože nisu dale zadovoljavajuće rezultate. Kompleksniji *in vitro* modeli pokazali su da nisu samo IgG, nego i komplement

i upalne stanice nužni za stvaranje promjena u pemfigoidu (12). Identificirana su dva različita antigena buloznog pemfigoida, BP230 i BP180, koji su nazvani prema njihovoj molekularnoj težini u kilodaltonima. Mišji modeli bolesti su pokazali da je BP180 ciljani antigen i da su IgG, komplement i upalne stanice potrebne za razvoj bolesti (13,14). Oba antigena su dio hemidesmosoma, adhezijske strukture koja sidri bazalni keratinocit na bazalnu membranu. Tragom otkrića u 20.-om stoljeću omogućeno je bolje razumijevanje etiopatogeneze autoimunih buloznih dermatitisa što je uvelike pridonijelo preciznijoj dijagnostici i terapiji bolesti koje pripadaju ovoj heterogenoj skupini dermatoloških entiteta.

6. SUVREMENA PODJELA AUTOIMUNIH BULOZNIH DERMATOZA

Autoimune bulozne dermatoze čine skupinu bolesti kože i sluznica kod kojih je primarna eflorescencija mjehur. Lezije nastaju zbog djelovanja autoprotutijela usmjerenih prema strukturnim sastavnicama dezmosoma u skupini pemfigusa, strukturnim proteinima zone bazalne membrane kod skupine pemfigoida i stečene bulozne epidermolize, te strukturnim sastavnicama tkivne transglutaminaze kod herpetiformnog dermatitisa. Erozije i ulceracije se pojavljuju kao posljedica pucanja mjehura zahvaćajući ili samo epidermis ili epidermis i gornji sloj dermisa. Na temelju kliničkih i etiopatogenetskih specifičnosti suvremena klasifikacija dijeli autoimune bulozne dermatoze na 4 skupine: skupinu pemfigusa, skupinu pemfigoida, stečenu buloznu epidermolizu i herpetiformni dermatitis (tablica 1).

Tablica 1. Suvremena podjela autoimunih buloznih dermatoza

AIBD			
SKUPINA PEMFIGUSA <u><i>Pemphigus vulgaris</i></u> <i>Pemphigus vegetans</i> <i>Pemphigus foliaceus</i> Endemski pemfigus foliaceus <i>Pemphigus erythematosis</i> Paraneoplastični pemfigus IgA pemfigus Pemfigus uzrokovan lijekom	SKUPINA PEMFIGOIDA <u><i>Pemphigoid bullosus</i></u> <i>Pemphigoid gestationis</i> Pemfigoid sluznica Linearna IgA dermatoza	STEČENA BULOZNA EPIDERMOLIZA	HERPETIFORMNI DERMATITIS

7. PEMFIGUS

Naziv „pemfigus“ potječe od grčke riječi *pemphix* što znači mjehur. Pemfigus označava skupinu kroničnih buloznih bolesti, koje je izvorno opisao Wichman 1791. godine (6). Nekoć je pojam uključivao većinu buloznih erupcija kože, no poboljšanjem dijagnostičkih testova napravljena je distinkcija pojedinih patoloških entiteta koji se razlikuju po svojim etiopatogenetskim i kliničkim svojstvima; stoga je napravljena reklasifikacija buloznih dermatoza. Danas se pojam pemfigus odnosi na skupinu autoimunih buloznih bolesti kože i sluznica koje su histološki i imunopatološki karakterizirane intraepidermalnim mjehurima te *in vivo* vezanim i cirkulirajućim protutijelima – najčeće imunoglobulinima G (IgG) koja su usmjerena protiv antigena na površini keratinocita. Tri primarne podskupine pemfigusa uključuju *pemphigus vulgaris*, *pemphigus foliaceus* i paraneoplastični pemfigus. Svaka vrsta pemfigusa ima karakteristične kliničke i imunopatološke značajke. Pemphigus vulgaris čini oko 70% slučajeva pemfigusa, slijedom toga će taj entitet biti detaljnije opisan (6).

7.1. DEFINICIJA

Pemphigus vulgaris (PV) je autoimuna intraepidermalna bulozna dermatosa za koju je karakteristična pojava mjehura na koži i sluznicama. Posredovan je cirkulirajućim autoprotutijelima usmjerenim na strukturne proteine dezmosoma, dezoglein 1 i 3. Bolest je potencijalno opasna po život te se danas smrtnost kreće u rasponu od 5 do 15% (15). Primarna eflorescencija PV-a je mlohavi mjehur ispunjen bistrom tekućinom koja se pojavljuje na klinički nepromijenjenoj ili eritematoznoj koži. Važna karakteristika bolesti je pojava bula na sluznicama. Obično se nalaze multiple lezije. Lezije na sluznici mogu biti jedini znak bolesti ili najava lezija na koži, što je češći slučaj. Težina i tijek bolesti su varijabilni, no prije uvođenja kortikosteroida u terapiju pemfigusa većina bolesnika s PV-om je umirala. Liječenje sustavnim kortikosteroidima dramatično je smanjilo stopu smrtnosti (16). Neliječeni PV je često fatalan zbog sklonosti infekcijama te gubitka tjelesnih tekućina i elektrolita kroz velike ogoljele površine kože. Većina

smrtnih slučajeva događa se tijekom prvih nekoliko godina bolesti, a ako pacijent preživi 5 godina, prognoza je znatno bolja. Bolest je lakše kontrolirati u ranoj fazi nego kasnije kada su lezije rasprostranjene, iz čega proizlazi veća stopa smrtnosti ako se terapija ne uvede pravovremeno. Smrtnost je povezana s opsegom bolesti, maksimalnom dozom prednizolona potrebnom za indukciju remisije i prisutnošću drugih bolesti. Izgledi su lošiji u starijih bolesnika i kod pacijenata s komorbiditetima.

7.2. EPIDEMIOLOGIJA

Pemphigus vulgaris se pojavljuje u cijelom svijetu. Prosječna je učestalost bolesti od 1 do 5 novooboljelih na 1 000 000 stanovnika godišnje. Povećanu učestalost PV-a nalazimo kod bolesnika aškenaskog židovskog i mediteranskog podrijetla (17). U Finskoj, gdje živi malo ljudi židovskog ili mediteranskog podrijetla, prevalencija je niža, 0,76 slučajeva na 1 000 000 stanovnika (18). U literaturi je opisano nekoliko obiteljskih slučajeva. Kao i kod endemskog pemfigusa, navode se dokazi koji upućuju na povećanu incidenciju bolesti u blizini industrijskih područja (19).

Omjer oboljelih muškaraca i žena je približno jednak, uz napomenu da u slučaju bolesti u adolescenciji češće oboljeva ženski spol.

Prosječna dob pri pojavi bolesti je približno 50-60 godina. Međutim, raspon je širok te je opisan je početak bolesti kod starijih osoba i djece (20).

7.3. ETIOPATOGENEZA

PV uzrokovan je pojavom cirkulirajućih autoprotutijela usmjerenih na dezmosome koji se nalaze intercelularno u predjelu epidermisa. Godine 1964. opisana su autoprotutijela na površinu keratinocita u bolesnika s pemfigusom (6). Klinička i eksperimentalna promatranja pokazuju da su cirkulirajuća autoprotutijela patogena.

IgG autoprotutijela se vežu na dezmosome koji povezuju keratinocite kao i na područja keratinocita bez dezmosoma. Vezanje autoprotutijela rezultira gubitkom adhezije između stanica te nastupa proces poznat kao akantoliza. Samo protutijelo može uzrokovati stvaranje mjehura bez aktivacije sustava komplementa ili upalnih stanica.

Međustanična adhezija u epidermisu uključuje nekoliko molekula na površini keratinocita. Autoprotutijelo u PV-u veže se na površinu stanica keratinocita na molekule dezoglein 1 i dezoglein 3. Vezanje autoprotutijela na dezoglein može imati izravan učinak na dezmosome ili može pokrenuti stanični proces koji rezultira akantolizom. Autoprotutijela specifična za nedeosomalne antigene također su opisana u serumu bolesnika s PV-om; međutim, uloga ovih antigena u patogenezi vulgarnog pemfigusa nije poznata.

Pacijenti s mukokutanim pemfigusom imaju patogena autoprotutijela usmjerena na Dsg-1 i Dsg-3. Navedena autoprotutijela nalaze se u više od 80% bolesnika s aktivnom bolešću. Bolesnici sa sluzničnim oblikom PV-a imaju samo autoprotutijela usmjerena prema Dsg-3. Bolesnici s aktivnom bolešću imaju i cirkulirajuća i tkivno vezana autoprotutijela iz podgrupa imunoglobulina G1 (IgG1) i imunoglobulina G4 (IgG4) (21).

Aktivnost bolesti korelira s titrovima antitijela kod većine bolesnika (22). U bolesnika s PV-om, prisutnost autoprotutijela usmjerenih prema Dsg-1, određena enzimskim imunosorbentnim testom (ELISA), u većoj je korelaciji s aktivnosti bolesti u usporedbi s autoprotutijelima usmjerenim prema Dsg-3. Izostanak *in vivo* vezanja autoprotutijela (povratak na negativni rezultat direktne imunofluorescencije) najbolji je pokazatelj remisije.

7.4. KLINIČKA SLIKA

Pemphigus vulgaris započinje lezijama na oralnoj sluznici u 50-70% bolesnika, a gotovo svi bolesnici imaju lezije sluznice u nekom trenutku tijekom bolesti (23). Lezije sluznice mogu biti jedini znak u prosjeku 5 mjeseci prije razvoja kožnih lezija ili mogu biti jedina manifestacija bolesti. Dijagnozu PV treba se uzeti u obzir kod svakog bolesnika s trajnim oralnim erozivnim lezijama.

Većina bolesnika s PV-om razvija kožne lezije. Primarna lezija pemfigusa je mlohavi mjehur koji se obično javlja na klinički nepromijenjenoj koži, ali se može naći i na eritematoznoj koži. Novi mjehuri su obično u početku mlohavi, tankog pokrova, ispunjeni bistrom ili hemoragičnom tekućinom. S obzirom na to da je pokrov mjehura tanak (pokrov čine dio epidermisa), brzo puca te ostaju vidljive erozije koje epiteliziraju bez ožiljaka. Subjektivno bolesnici mogu osjećati bolove, pečenje i opću slabost.

7.5. DIJAGNOSTIČKE METODE

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike, histološkog nalaza, direktne i indirektno imunoflorescencije te ELISA testa.

Prilikom procjene dermatološkog statusa treba obratiti pozornost na fenomen direktnog Nikolskog (Nikolski I), odnosno na mogućnost ljuštenja epidermisa nakon trljanja klinički nepromijenjene kože, te na manje specifičan fenomen indirektnog Nikolskog (Nikolski II) kod kojeg pritiskom na središte mjehura uzrokuje rubno širenje mjehura.

Za histološku verifikaciju bolesti preporučuje se uklanjanje cijelog manjeg svježeg mjehura ili njegovog rubnog dijela biopsijom. Tkivo se pohranjuje u 4%-tnoj formalinskoj otopini. Krov mjehura čini nazubljeni, a dno bazalni sloj epidermisa. U tekućem sadržaju mjehura vide se akantolitične stanice. Papilarni dermis može biti edematozan i ispunjen upalnim infiltratom (20).

7.5.1. DIREKTNA IMUNOFLUORESCENCIJA (DIF)

Direktna (izravna/primarna) imunofluorescencija koristi jedno, primarno protutijelo, kemijski vezano na fluorofor. Primarno protutijelo prepoznaje ciljnu molekulu (antigen) i veže se na specifičnu regiju nazvanu epitop. Priloženi fluorofor može se detektirati fluorescentnom mikroskopijom, koja će, ovisno o korištenom glasniku, emitirati određenu valnu duljinu svjetla nakon što se pobudi. Izravna imunofluorescencija ima značajne prednosti u odnosu na sekundarni (neizravni) postupak. Izravno pričvršćivanje glasnika na antitijelo smanjuje broj koraka u postupku, štedeći vrijeme i smanjujući nespecifični pozadinski signal. To također ograničava mogućnost ukrižene reaktivnosti protutijela i moguće pogreške tijekom procesa. Naravno, postoje i nedostaci. Budući da je broj fluorescentnih molekula koje se mogu vezati na primarno protutijelo ograničen, direktna imunofluorescencija je znatno manje osjetljiva nego indirektna imunofluorescencija i može rezultirati lažno negativnim rezultatima. Izravna imunofluorescencija također zahtijeva upotrebu znatno više primarnih antitijela, što je izuzetno skupo (20).

Nalaz DIF-a u PV-u je pozitivan u gotovo svih bolesnika što ovu pretragu čini zlatnim standardom za postavljanje dijagnoze. Za DIF pretragu preporučuje se uzeti probatornu eksciziju kože koja se nalazi do 1 cm od mjehura. Nakon uzimanja tkiva rade se kriostatski rezovi koji se obilježavaju raznim klasama imunoglobulina te komponentama komplementa obilježenima fluoresceinizotiocijanatom (FITC). Nalaz se smatra pozitivnim kada se u međustaničnim prostorima epidermisa i na površini keratinocita dokažu pozitivna IgG i C3 protutijela (prikaz žuto-zelene fluorescencije u vidnom polju fluorescentnog mikroskopa). Rijetko su pozitivna ostala protutijela IgA i IgM razreda (20).

7.5.2. INDIREKTNA IMUNOFLUORESCENCIJA (IIF)

Indirektna (neizravna/sekundarna) imunofluorescencija koristi dva protutijela; neobilježeno prvo (primarno) antitijelo specifično veže ciljnu molekulu, a sekundarno

antitijelo, koje nosi fluorofor, prepoznaje primarno protutijelo i veže se na njega. Višestruka sekundarna protutijela mogu vezati jedno primarno protutijelo. Time se postiže pojačanje signala povećanjem broja molekula fluorofora po antigenu. Ovaj protokol je složeniji i dugotrajniji od primarnog (ili izravnog) protokola, ali dopušta veću fleksibilnost jer se mogu koristiti različita sekundarna protutijela i tehnike detekcije za dano primarno protutijelo.

Nalaz je pozitivan u 9 od 10 bolesnika. Konkretno, za dijagnozu PV-a potrebno je 5 mL bolesnikova seruma. Ovaj test dokazuje cirkulirajuća protutijela u bolesnikovu serumu. Najčešće su to protutijela IgG razreda. Kod pozitivnih nalaza potrebno je odrediti titar protutijela koja mogu poslužiti kao orijentacijski parametar za praćenje aktivnosti bolesti (20).

7.5.3. ELISA

ELISA je imunokemijski test u kojem je primarno ili sekundarno protutijelo označeno enzimom, najčešće alkalnom fosfatazom ili peroksidazom hrena. Za izvođenje testa su dovoljne male količine reaktanta. Test se provodi u malim jažicama na čiju površinu je vezano protutijelo ili antigen, ovisno o tome radi li se o indirektnoj ili direktnoj metodi. Potom se dodaje specifični reagens kako bi došlo do imunološke reakcije i nastao kompleks antigen-protutijelo, a suvišak se ukloni ispiranjem. Protutijelo na sebi ima vezani enzim. Dodaje se otopina supstrata i djelovanjem vezanog enzima nastaje obojeni produkt čija se koncentracija mjeri spektrofotometrijski. Izmjerena enzimska aktivnost razmjerna je količini formiranog antigen-protutijelo kompleksa (24).

Komercijalno su dostupni ELISA testovi za dokazivanje protutijela usmjerenih prema dezmogleinima 1 i 3. Testovi se smatraju korisnim u razlikovanju dva tipa pemfigusa, *pemphigus vulgaris*-a i *pemphigus foliaceus*-a.

8. SUVREMENI TERAPIJSKI PRISTUP VULGARNOM PEMFIGUSU

Primarni ciljevi liječenja PV-a su zacjeljivanje lezija na koži i sluznicama, kao i pokušaj umanjivanja, koliko je god moguće, ozbiljnih nuspojava liječenja (tablica 2). PV je bolest koja je potencijalno opasna za život te zahtijeva neodgodivo imunosupresivno liječenje. Terapiju bi trebao provoditi liječnik specijalist s iskustvom u liječenju autoimune mukokutane bolesti. Liječenju aktivnog oralnog PV-a treba pristupiti na isti način kao i liječenju aktivnog kutanog oblika bolesti.

Terapijski protokol za PV može se raščlaniti na dvije glavne faze: fazu indukcije remisije (uključuje i fazu konsolidacije) i fazu održavanja remisije. Sustavni kortikosteroidi su najvažniji element indukcije i konsolidacije remisije. Adjuvantni lijekovi ne čine osnovnu terapijsku liniju jer djeluju sporije od kortikosteroida. Njihova glavna uloga je povećati djelotvornost sustavnih kortikosteroida i omogućiti brže smanjivanje njihove doze (a time i smanjiti nuspojave visokih doza kortikosteroida) te održavati remisiju bolesti. Uvođenje ovakvog terapijskog pristupa dovelo je do smanjenja stope smrtnosti i porasta ukupne stope remisije u usporedbi s povijesnim podacima.

Tablica 2. Temeljni terapijski ciljevi za vulgarni pemfigus

CILJEVI LIJEČENJA VULGARNOG PEMFIGUSA
a) iscjeljenje bulozne erupcije i nestanak funkcionalnih oštećenja povezanih s bolešću
b) spriječavanje / strogo ograničenje pojave recidiva
c) poboljšanje kvalitete života pacijenata
d) ograničavanje nuspojava koje su uobičajeno povezane s dugoročnim imunosupresivnim i kortikosteroidnim liječenjem

8.1. FAZE INDUKCIJE I ODRŽAVANJA REMISIJE

Kod indukcije remisije, početni cilj liječenja je postići kontrolu bolesti, što definiramo kao prestanak stvaranja novih lezija i zacjeljivanje već formiranih lezija. Kortikosteroidi su najučinkovitiji i najbrže djelujući lijekovi za PV; stoga su oni nužni u ovoj fazi. Liječenjem kortikosteroidima, kontrola bolesti se obično postiže nakon nekoliko tjedana (medijan 30 dana). Tijekom ove faze liječenja vršne doze se moraju brzo postići radi suzbijanja aktivnosti bolesti. Iako se adjuvantna terapija često propisuje tijekom ove faze, njihova neposredna terapijska korist je relativno ograničena zbog njihovog sporijeg djelovanja. Oni se rijetko koriste sami s ciljem postizanja remisije bolesti. Nakon što se postigne kontrola bolesti slijedi faza konsolidacije u kojoj se jednake doze lijekova korištene za fazu indukcije nastavljaju primjenjivati. Kraj faze konsolidacije se proizvoljno definira kada je 80% lezija, i sluznice i kože, zacijelilo te nije bilo pojave novih lezija najmanje 2 tjedna (25). Ova faza može biti relativno kratka, ali se može znatno oduljiti ako postoje opsežne kožne ulceracije. Liječenje erozija na sluznici usne šupljine obično traje dulje od onog za kožu. Lezije na sluznici usne šupljine obično epiteliziraju nakon lezija na koži. Kraj faze konsolidacije je točka na kojoj većina kliničara počinje smanjivati doze kortikosteroida. Nije preporučljivo prerano započeti smanjivanje doze kortikosteroida, odnosno prije uspostavljanja faze konsolidacije bolesti.

Nakon indukcije slijedi faza održavanja tijekom koji se doza lijekova postupno smanjuje na minimum potreban za kontrolu bolesti, u cilju smanjenja nuspojava. Krajnji je cilj liječenja održavati remisiju prednizolonom 10 mg dnevno ili manje (doza od 10 mg prednizolona dnevno proizvoljno je određena kao "minimalna terapija") (25). Adjuvantni lijekovi kombiniraju se s kortikosteroidima s ciljem povećanja djelotvornosti ukupne terapije. U 2017. godini, klinička randomizirana studija konačno dokazuje prednost kombinirane terapije rituksimabom i prednizolonom koji su superiorni u odnosu na monoterapiju prednizolonom sa stopama potpune remisije PV-a od 89% u usporedbi s 28% u 2 godine (26).

Pri prekidu liječenja treba biti oprezan kako se isto ne bi učinilo prerano; stope relapsa su u početku visoke, a prema jednom istraživanju u 47% uspješno liječenih bolesnika bolest recidivira nakon 1 godine (27).

8.2. SUSTAVNA KORTIKOSTEROIDNA TERAPIJA

Sustavni oralni kortikosteroidi (KS) su se pokazali kao najbolja terapija PV-a te se smatraju osnovom liječenja. Njihovo uvođenje početkom 1950-ih rezultiralo je dramatičnim padom smrtnosti na prosječno 30%, s potpunom stopom remisije od 13-20% (28,29).

Kliničko poboljšanje može se vidjeti unutar nekoliko dana od početka terapije, a prekid izbijanja novih lezija već za 2–3 tjedna, dok se potpuna remisija obično opaža za 3–8 tjedana (30,31,32). Titar protutijela u IIF u opadanju je tijekom liječenja KS-ima, ali zaostaje za kliničkim poboljšanjem. Optimalni raspored doziranja KS-a nije poznat, stoga se doziranje lijeka u velikoj mjeri provodi empirijski i temelji se na praktičnom iskustvu. Rane studije su, primjerice, zagovarale visoke početne doze prednizolona, 120–400 mg/dan (33). Međutim, nuspojave KSa pri tim dozama bile su česte; jedna studija je procijenila da je 77% smrtnih slučajeva bilo povezano s KS terapijom (34). Sukladno tome pribjeglo se umjerenijim dozama KS u terapiji. Međutim, samo je jedna klinička studija usporedila razlike u visini doze. Početna terapija sa srednje visokim dozama prednizolona (30–60 mg dnevno) u usporedbi s visokom dozom prednizolona (120-180 mg dnevno) u bolesnika s teškim pemfigusom (19 s PV, 3 s pemfigus foliaceus) koji zahvaća više od 50% površine tijela nije pokazala značajnu razliku u vremenu postizanja konsolidacijske faze kontrole bolesti (35).

Uobičajena je klinička praksa započeti liječenje prednizolonom 1–2 mg/kg ili njegovim ekvivalentom (36). Većina liječnika s iskustvom u liječenju PV-a odabire 1 mg/kg prednizolona dnevno. Međutim, blaži slučajevi mogu se liječiti manjim dozama KS-a kao što je 0,5-1,0 mg/kg prednizolona dnevno.

Ako nema terapijskog odgovora u roku od 5-7 dana, preporuča se povećavati dozu, a ukoliko nastaju novi mjehuri, doza bi se trebala povećati za 50% do 100% do postizanja kontrole bolesti. Kontrola bolesti je definirana kao izostanak pojave novih lezija. Neuspjeh oralne KS terapije se smatra izostanak kontrole bolesti unatoč primjene prednizolona 1 mg/kg dnevno tijekom 3 tjedna (25). Ako nije postignuta kontrola bolesti oralnom KS terapijom ili su doze prednizolona više nego preporučenih 1 mg/kg dnevno, treba razmotriti uvođenje pulsne intravenske KS terapije. Jednom kada se remisija inducira i održi, odnosno većina kožnih i oralnih lezija zacijeli, doza KS-a oprezno se smanjuje.

U slučaju brze pojave relapsa, doza sustavnog KS-a se povećava, iako ne postoji konsenzus o optimalnom načinu pristupa recidivima. Često su blaži od početne bolesti i liječe se niskim dozama KS-a. Relapsi koji su ozbiljniji trebaju se liječiti dozama KS-a kao i kod početne prezentacije bolesti. Prikladno je dodati adjuvantni lijek, povećati dozu KS-a ili prijeći na alternativni lijek ako trenutni adjuvantni lijek propisan u dovoljnoj dozi tijekom najmanje 3 mjeseca nije polučio očekivani učinak (tablica 3).

Preporučuje se provođenje smjernica za prevenciju osteoporoze uzrokovane KS-ima (37).

8.3. PULSNA PRIMJENA INTRAVENSKIH KORTIKOSTEROIDA

Pulsna primjena intravenskih kortikosteroida podrazumijeva intermitentni unos visokih doza KS-a, obično intravenski primjenjenog metilprednizolona (10-20 mg/kg ili 250–1000 mg/dan) ili ekvivalentne doze deksametazona do pet uzastopnih dana. Općenito, pulsni KS daju se intravenski, ali se mogu davati i oralno (38). Cilj primjene „pulseva“ je brže postizanje kontrole bolesti u usporedbi s konvencionalnim oralnim doziranjem, čime se omogućuje smanjenje razdoblja dugotrajne primjene visokih doza KS i posljedičnih nuspojava. U dobro osmišljenoj, dvostruko slijepoj randomiziranoj kliničkoj studiji, mjesečni peroralni deksametazonski „pulsevi“ nisu imali nikakvu dodatnu korist i bili su povezani s više štetnih učinaka u usporedbi s konvencionalnim oralnim KS-ima i

azatioprinom (39). Međutim, ova studija je bila ograničena malim brojem bolesnika i imala je relativno kratak period praćenja (1 godina). Jedna mala slučaj-kontrola studija došla je do zaključka da je pulsni intravenski metilprednizolon rezultirao povećanjem ukupnih stopa remisije u odnosu na konvencionalnu peroralnu KS terapiju (40). Stoga je Britansko dermatološko društvo zauzelo stav da nema dokaza koji govore u prilog superiornosti pulsnih KS-a nad konvencionalnom peroralnom kortikosteroidnom terapijom. Međutim, kratkoročni pulsni KS mogu biti korisni u teškom PV-u pri postizanju remisije, osobito ako nije bilo odgovora na visoke oralne doze (41).

8.4. ADJUVANTNI LIJEKOVI

8.4.1. AZATIOPRIN

Azatioprin (AZA) je najčešće propisivani adjuvantni lijek u terapiji PV i uspješno se koristi od 1969. kada je njegov pozitivan učinak opisao Krakowski. Ukupne stope remisije od 28–45% premašuju one koje su primijećene kod liječenih monoterapijom KS-a (32). Također, stopa mortaliteta od 1–7% niža je od one u povijesnim kontrolama koje su bile na KS-noj monoterapiji. Da bi se odredilo trajanje liječenja potrebno je ispitati učinkovitost liječenja tek nakon 3 mjeseca u dozi od 2-5 mg/kg tjelesne težine u bolesnika s normalnom razinom tiopurin metiltransferaze (25).

Opisana su tri slučaja gdje je AZA uspješno korišten kao monoterapija kako bi se inducirala i održala klinička remisija. Međutim, postoji latentno razdoblje od najmanje 6 tjedana prije djelovanja AZA, dakle njegova bi upotreba kao monoterapije za indukciju remisije trebala biti rezervirana samo za blage slučajeve (42).

Uloga AZA kao lijeka koji štedi KS dokazana je u nekoliko malih studija. Chaidemenos i sur. su u retrospektivnoj studiji usporedili terapiju visokim dozama prednizolona (1,5 mg/kg dnevno) s terapijom niskim dozama prednizolona (40 mg dnevno) u kombinaciji s AZA 100 mg dnevno. Oba režima su bila učinkovita. Uz to, studija je pokazala da je skupina liječena visokim dozama prednizolona postigla bržu remisiju s većim neželjenim

popratnim učincima, dok je kombinirana skupina imala duže vrijeme do potpune ili djelomične remisije uz manje nuspojave (43).

Provedena su ispitivanja koja uspoređuju AZA s mofetilmikofenolatom i ciklofosfamidom. U ispitivanjima je dokazano da AZA ima superiorni učinak u smanjenju doze KS-a u odnosu na mofetilmikofenolat (44). Tri studije su usporedile AZA s režimom davanja ciklofosfamida u pulsevima: jedna studija nije pokazala značajne razlike; druga je favorizirala ciklofosfamid u pulsevima, kojiim se postiže niža kumulativna doza KS-a, dok je treća pokazala niže kumulativne doze KS kod AZA u usporedbi s pulsirajućim režimom (45,46,47).

8.4.2 MOFETILMIKOFENOLAT

Mofetilmikofenolat (MFM) se često koristi kao adjuvantni lijek uz osnovno KS liječenje. Ukupne dnevne doze od 2–3 g daju se obično u dvije podijeljene doze s prednizolonom. U bolesnika koji imaju gastrointestinalne nuspojave, kao alternativa se daje mikofenolna kiselina, u dozi 720-1080 mg dva puta dnevno.

Nekoliko manjih kliničkih studija pokazuje pozitivne rezultate u liječenju pemfigusa MFM-om. U jednoj studiji, 12 bolesnika koji su imali recidiv na kombiniranoj kortikosteroidno-azatioprinskoj terapiji, njih 11 pokazalo je poboljšanje nakon kombinirane terapije MFM u dozi od 2 g dnevno i prednizolona u dozi od 2 mg/kg, što omogućuje smanjenje doze prednizolona do 5 mg dnevno ili manje tijekom praćenja od 1 godine. Bolesnici su brzo reagirali s padom IIF titra te su bili bez lezija unutar 8 tjedana od početka terapije MFM (48).

U jednoj kliničkoj studiji prva grupa od 30 bolesnika s PV-om je bila monoterapiji prednizolonom u početnoj dozi 2 mg/kg/dan, dok je druga grupa od 30 bolesnika kombinirala prednizolon s MFM-om u dozi 1 g dvaput dnevno. Zaključeno je da su kumulativne doze KS-a u kombinaciji s MFM bile niža, ali nisu dosegle statističku značajnost (48).

U literaturi se nalaze podaci da MFM ima inferiorni učinak u smanjenju kumulativne doze KS-a u usporedbi s AZA-om (44,46).

Na temelju sadašnjih saznanja postoje dokazi da MFM ima učinak koji štedi KS, te se može smatrati alternativom AZA-u kod bolesnika koji ne reagiraju na liječenje ili u slučajevima komorbiditeta. MFM ima povoljniji profil nuspojava od AZA i dobro se podnosi. Neuspjeh liječenja definiran je kao izostanak terapijskog odgovora na 3 g dnevno tijekom 3 mjeseca (25).

8.4.3. RITUKSIMAB

Rituksimab je kimerično mišje-ljudsko monoklonsko protutijelo IgG1 podrazreda usmjereno protiv specifičnog antigena CD20 B-limfocita koji se eksprimira u ranim B stanicama u koštanoj srži, autoantigen specifičnim B stanicama, memorijskim B stanicama i zrelim B stanicama (48). Nakon liječenja rituksimabom dolazi do brze i dugoročne deplecije cirkulirajućih i tkivnih B stanica koja se očituje najmanje tijekom 6-12 mjeseci. Nedavna istraživanja ukazuju da rituksimab također može utjecati na funkciju T-stanica i modulaciju autoreaktivnih T stanica i proizvodnju citokina T-stanica (50).

U jednom prospektivnom multicentričnom randomiziranom ispitivanju na 25 dermatoloških odjela u Francuskoj 90 bolesnika s umjerenim i teškim PV-om podijeljeno je u dvije jednakobrojne skupine. Prva skupina je liječena rituksimabom u kombinaciji s prednizolonom, dok je druga liječena samo prednizolonom. Postojala je značajna razlika u ishodu. Naime, 89% bolesnika u prvoj skupini se u potpunosti oporavilo nakon 2 godine u usporedbi s 34% bolesnika u drugoj skupini. U liječenju rituksimabom bilo je manje teških nuspojava, što vjerojatno odražava činjenicu da su u monoterapijskoj skupini prednizolonske doze bile veće i produžene (26).

Početne studije koristile su režim doziranja izveden iz liječenja bolesnika s limfomom. U novije vrijeme uveden je alternativni režim na temelju onoga koji se koristi u liječenju reumatoidnog artritisa (RA). Režim dvije infuzije rituksimaba u dozi od 1 g, s razmakom

od 2 tjedna, pokazao se učinkovitim (48). Što se tiče troškova, RA protokol je jeftiniji jer zahtijeva manji broj intravenskih infuzija.

Rituksimab se koristi kao dio multiterapije zajedno sa sustavnim KS, citotoksičnom imunosupresijom ili kao dodatak liječenju intravenskim imunoglobulinima (51).

8.4.3. CIKLOFOSFAMID I DEKSAMETAZON-CIKLOFOSFAMIDNA PULSNA TERAPIJA

Režimi liječenja ciklofosfamidom u PV variraju od dnevne do dvotjedne ili mjesečne oralne primjene.

Oralni ciklofosfamid u dozi 1–2 mg/ kg može se smatrati alternativom AZA-u ili MFM-u. Zbog njegove kardiotsičnosti najbolje ga je rezervirati za bolesnike s teškim PV-om. Rane studije su izvjestile o štetnim učincima kombinacije KS-a i ciklofosfamida u dozama od 50 do 200 mg na dan u serijama slučajeva do šest bolesnika (52,53). Kao alternativa uvedena je pulsna kombinirana terapija KSa i ciklofosfamida.

Deksametazon-ciklofosfamidni puls (DP) za liječenje PV prvi put su 1984. opisali Pasriha i Ramji. DP podrazumijeva povremenu primjenu visokih doza intravenskih KS i ciklofosfamida, obično tri dnevne doze od 100 mg deksametazona ili 500-1000 mg metilprednizolona i jednom dozom od 500 mg ciklofosfamida mjesečno (54). Prvotno se provodila u 4 faze, no danas su doze i učestalost doziranja proizvoljni.

DP dokazano smanjuje kumulativnu dozu KS-a, no nije dokazana veća učinkovitost u odnosu na druge adjuvantne lijekove. S obzirom na dugotrajnu toksičnost i praktične nedostatke redovite intravenske primjene najbolje je ovu terapiju rezervirati samo za refrakterne slučajeve PV-a.

8.4.4. INTRAVENSKI IMUNOGLOBULINI

Intravenski imunoglobulini (IVIg) se mogu smatrati terapijom izbora u bolesnika s refraktornom bolešću koja ne reagira na druge adjuvantne lijekove. S obzirom na izvješća o brzom djelovanju u nekim slučajevima, ova terapija može pomoći u poticanju remisije u bolesnika s teškim PV. IVIg treba razmotriti kao dio akutnog liječenja teškog pemfigusa i kod bolesnika s posebno visokim rizikom infekcija. IVIg se koristi i za liječenje pemfigusa u trudnoći i u djece (54,55).

Mnoga izvješća ukazuju na korisnost IVIg kod bolesnika s PV, posebice nedavno dvostruko slijepo ispitivanje provedeno kod 61 bolesnika. Pacijenti s PV-om tretirani jednim ciklusom IVIg po shemi 1 g/kg ili 2 g/kg podijeljeno na 5 dana pokazali su značajno bolje rezultate od onih tretiranih placebom. Došlo je do značajnog pada u titrima anti-Dsg-1 i anti-Dsg-3 protutijela u skupini liječenoj imunoglobulinima. Iako nisu česte, nuspojave IVIg-a uključuju glavobolju, aseptični meningitis i anafilaksiju posebno kod bolesnika s nedostatkom IgA (57).

8.4.5. METOTREKSAT

Metotreksat (MTX) je imunomodulatorni lijek i koristi se kao terapija koja štedi KS u različitim kožnim bolestima.

Jedna retrospektivna studija pokazala je potrebu za manjim kumulativnim dozama KS u kombinaciji s MTX u liječenju PV. Rezultati su pokazali da je u posljednjih 25 godina 53 bolesnika liječeno MTX i sustavnim KS, te da je došlo do 50% smanjenja doze KS (58).

S obzirom na ograničene podatke u literaturi, bilo bi teško preporučiti MTX kao sredstvo prvog izbora u liječenju PV (59). MTX se može smatrati adjuvantnim lijekom ako se ne mogu više koristiti ostali lijekovi ili liječenje nije uspjelo. Liječenje MTX-om se smatra neuspješnim ako nije došlo do remisije bolesti tijekom najmanje 12 tjedana liječenja u dozi 20 mg tjedno.

8.4.6. DAPSON

Najpoznatija indikacija za primjenu dapsona je lepra. No, može se koristiti u liječenju raznih kožnih bolesti pa tako i PV-a. Opisano je nekoliko slučajeva koji dokazuju korisnost dapsona kao adjuvantnog lijeka. Međutim, u tri slučaja je primijenjen u kombinaciji s prednizolonom ili ubrzo nakon njega, stoga je teško procijeniti ima li dapson značajnu ulogu u liječenju PV-a. Ipak, dapson je terapija izbora u herpetiformnom pemfigusu u dozi od 1,5 mg/kg tjelesne težine na dan. Prije uvođenja dapsona u terapiju preporučuje se isključiti defekt glukoza-6-fosfat dehidrogenaze. Uz dapson se može primijeniti i vitamin E u dozi 600 i. j. na dan radi prevencije hemolize uzrokovane uzimanjem dapsona (20).

8.5. PLAZMAFEREZA

Plazmafereza se već godinama koristi u liječenju mnogih autoimunih bolesti posredovanih protutijelima pa na tom tragu se primjenjuje kao terapija PV-a. Naime, postoje višestruka izvješća o kliničkim poboljšanjima, kratkotrajnim padovima IIF titara i smanjenoj potrebi za KS uslijed ovakvog terapijskog pristupa (60). Naravno, plazmafereza nije lišena nepovoljnih učinaka na organizam; uz uklanjanje patogenih imunoglobulina iz plazme se uklanjaju i drugi važni proteini, primjerice faktori zgrušavanja.

U konačnici, plazmafereza nije dio prve terapijske linije novodijagnosticiranih slučajeva PV-a; tek se može razmotriti kao treća linija liječenja i to najčešće u refraktornim slučajevima kada se kombinira s KS i imunosupresivnim lijekovima.

8.6. IMUNOADSORPCIJA

Imunoadsorpcija je tehnika ekstrakorporalne afereze kojom se serum pacijenta selektivno prevodi preko matrice koja adsorbira imunoglobuline. Slijedom toga, uklanjaju se cirkulirajuća patogena protutijela. Ova tehnika se široko primjenjuje u transplantacijskoj medicini. Imunoadsorpcija je prvi put korištena u liječenju pemfigusa 1999. te je nekoliko serija slučajeva i izvješća pokazalo učinkovitost ove terapijske metode. Korištene matrice najčešće uključuju stafilokokni protein A i triptofan. Značaj ovog terapijskog pristupa dolazi do izražaja kod teško izlječive bolesti i predstavlja racionalan pristup u smanjenju cirkulirajuće razine patogenih protutijela u kombinaciji s liječenjem usmjerenim na suzbijanje stvaranja novih protutijela kao što je rituksimab (61).

Tablica 3. Terapija vulgarnog pemfigusa (napravljeno po uzoru na terapijske smjernice Britanskog dermatološkog društva, 2017.)

Prva terapijska linija

Kortikosteroidi

- peroralni prednizolon – početna doza u većini slučajeva 1 mg/kg, odnosno 0,5-1 mg/kg u blažim slučajevima
- 50-100% porast doze svakih 5-7 dana ako nastaju novi mjehuri
- razmotriti pulsnu intravensku kortikosteroidnu terapiju ako je potrebno > 1 mg/kg peroralnog prednizolona u teškim oblicima bolesti
- terapija održavanja počinje nakon indukcije i održavanja remisije bez nastanka novih lezija i uz zacijeljivanje većine mukokutanih lezija → cilj je smanjiti dozu na ≤ 10mg
- odmah započeti prevenciju osteoporoze

Kombinirana terapija KS i imunosupresivnih lijekova

- azatioprin 2-3 mg/kg dnevno (ako je TPMT normalna)
- mofetilmikofenolat 2-3 g dnevno
- rituksimab (protokol reumatoidnog artritisa, 2x1 g infuzije u razmaku od 14 dana)

Nužna je njega kože i sluznica tijekom liječenja

Druga terapijska linija

- razmotriti prijelaz na novi adjuvantni lijek ukoliko postojeća kombinirana KS-imunosupresivna terapija iz prve linije nije dala zadovoljavajući rezultat ili primjeniti mikofenoličnu kiselinu u dozi 720-1080 mg 2x dnevno ako se jave GI nuspojave nakon uzimanja mofetilmikofenolata

Treća terapijska linija

- ciklofosamid
- imunoadsorpcija
- intravenski imunoglobulini
- metotreksat
- plazmafereza

9. BULOZNI PEMFIGOID

Bulozni pemfigoid je kronična, autoimuna, subepidermalna bolest kože karakterizirana pojavom napetih mjehura na eritematoznoj ili klinički nepromijenjenoj koži, rijetko zahvaćajući sluznice. BP karakterizira prisutnost autoprotutijela (IgG) specifičnih za hemidesmosomalni antigeni buloznog pemfigoida i BP230 (BPAg1) i BP180 (BPAg2).

Početak buloznog pemfigoida može biti subakutan ili akutan, s proširenim napetim mjehurima koji se obično prvo pojavljuju na ekstremitetima. Manifestacija bolesti na sluznicama je znatno rjeđa i javlja se u oko 20% bolesnika. Lezije na sluznici usne šupljine gotovo se uvijek pojavljuju nakon lezija na koži. Često je prisutan značajan pruritus i može biti jedina manifestacija bolesti, osobito u starijih bolesnika (62). Kod nekih pacijenata, mjehurići nastaju nakon urtikarijskih lezija. BP je također zabilježen uz nekoliko kroničnih, upalnih bolesti kože, kao što su lihen planus i psorijaza. Bolest može nastati i pod utjecajem ultraljubičastog zračenja, rendgenske terapije i nekih lijekova. Lijekovi povezani s BPom uključuju furosemid, ibuprofen i druge nesteroidne protuupalne lijekove, kaptopril, penicilamin i antibiotike. Objavljeno je da se bulozni pemfigoid može javiti nakon cijepljenja, u slučajevima prijave bolesti u dječjoj dobi (63). Većina pacijenata oboljelih od buloznog pemfigoida zahtijeva terapiju 6-60 mjeseci, nakon čega većina pacijenata ulazi u dugotrajnu remisiju bolesti. Smrtnost bolesnika s BP često se povezuje uz neželjeno djelovanje KS terapije. Kliničke studije ukazuju da visoke razine serumskog IgG1 i IgG4 koji ciljaju na nekolagensku domenu BP180 koreliraju s ozbiljnijom bolešću i lošijom prognozom. Dob i prisutnost cirkulirajućih antitijela također su povezani s lošim ishodom (64).

Populacija koja ima povećan rizik za pojavu BP su hipertoničari, dijabetičari, kardiopati. BP može biti izravno ili neizravno povezan s neurološkim poremećajima. Povećana je učestalost neuroloških poremećaja u bolesnika oboljelih od buloznog pemfigoida, u odnosu na opću populaciju (66).

U francuskoj prospektivnoj kohorti, visoki titar anti-BPAg2 protutijela utvrđenih ELISA-om i pozitivan direktni nalaz imunofluorescencije bili su dobri pokazatelji kliničkog recidiva

buloznog pemfigoida i zaključeno je da njihova razina može korelirati s težinom bolesti i ukupnim mortalitetom (66,67).

9.1. EPIDEMIOLOGIJA

Bulozni pemfigoid je autoimunosna bulozna dermatoza s najvećom incidencijom (godišnje \approx 40 bolesnika na 1 000 000 stanovnika) na području Europe i Sjeverne Amerike. Pojavljuje se uglavnom kod starijih osoba, obično između 60 i 80 godina (prosječna dob 77 godina) s jednakom raspodjelom između spolova. Ne postoje poznate rasne ili etničke pojavnosti (20).

9.2. ETIOLOGIJA

Nakupine upalnih stanica nastaju posljedično degranulaciji mastocita (uzrokovanoj stvaranjem anafilatoksina 3a i 5a) i oslobađanju kemotaktičnih čimbenika. Kao dokaz autoimunosne etiologije bolesti služe cirkulirajuća protutijela IgG razreda usmjerena na ciljne glikoproteinske antigene epidermalno-dermalnog kompleksa, preciznije - lamine lucide, bazalne membrane, uzrokujući gubitak sidrenih vlakana i hemidesmosoma. Dva su antigena odgovorna za većinu slučajeva buloznog pemfigusa: a) 230 kDa BPAg1 (antigen buloznog pemfigoida 1) iz intracelularnog hemidesmosomskog plaka i b) 180 kDa transmembranski glikoprotein koji se proteže iz hemidesmosoma u laminu luidu bazalne membrane, BPAg2 (antigen buloznog pemfigoida 2). Također, valja istaknuti da su zabilježeni i jatrogeno izazvani slučajevi buloznog pemfigoida, kao i slučajevi izazvani UV-zračenjem.

9.3. KLINIČKA SLIKA

Lezije BP često započinju kao urtikarijalne, koje traju tjednima, naglo se razvijajući u mjehure. Nastanak lezija je obično popraćen svrbežom i osjetljivošću na mjestu erodiranih lezija. Kada se jednom stvore, mjehuri su veliki i napeti, okruglog ili ovalnog oblika i ispunjeni bistrom ili hemoragičnom tekućinom, te su skloni pucanju, nakon čega ostaju erozije. Promjene nastaju na klinički nepromijenjenoj ili eritematoznoj koži na predilekcijskim mjestima: vratu, intertriginoznim područjima i trbuhu. Oko 20% bolesnika ima promjene u usnoj šupljini, dok se pojava promjena na drugim vidljivim sluznicama smatra iznimno rijetkom. Nikolski II znak može biti pozitivan, no Nikolski I je bez iznimke negativan (20).

9.4. DIJAGNOSTIKA

Postavlja se na temelju anamneze i kliničke slike. U patohistološkom nalazu temeljenom na eksciziji cijelog mjehurića, nalazimo subepidermalni mjehur s velikim brojem eozinofilnih leukocita i tankim fibrinskim nitima. Ako je ekscizija učinjena na eritematozno promijenjenoj koži, onda se u dermisu ispod dna mjehura uz eozinofile nalazi i upalni infiltrat limfocita te neutrofila, dok se u vrhovima dermalnih papila formiraju mikroapscesi (nakupine neutrofilnih i eozinofilnih leukocita).

U nalazu direktne imunofluorescencije na temelju uzorka ekscidirane peribulozne kože nalazimo linearne depozite IgG i C3 duž epidermo-dermalne granice, dok u nalazu indirektne imunofluorescencije u $\frac{3}{4}$ bolesnika nalazimo cirkulirajuća protutijela IgG klase na komponente bazalne membrane. Titar IIF-a je dokazano u korelaciji s kliničkim tijekom bolesti. Suvremenom dijagnostičkom postupku danas se dodaju i komercijalni ELISA testovi za dokazivanje protutijela usmjerenih prema BPAg1 i BPAg2 (20).

9.5. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Autoimune bulozne bolesti mogu se preklapati u morfologiji i imunopatologiji; međutim, čimbenici kao što je dob početka, tijek bolesti, odsutnost ožiljaka i opseg zahvaćene sluznice su važni u razlikovanju dijagnoze. DIF i IIF su korisni u razlikovanju BP od drugih subepidermalnih bolesti, odnosno linearne IgA bolesti, pemfigoida sluznica i stečene bulozne epidermolize. Mjehuri se javljaju i u genetskim buloznim bolestima, kao i u stečenoj buloznoj epidermolizi koju je najteže razlikovati od BPa. Isto tako mjehuri mogu biti uzrokovani ugrizima insekata, opeklinama, edemima, celulitisom, multiformnim eritemom i kontaktnim dermatitisom. Prije liječenja imunosupresivom terapijom moraju se prepoznati i liječiti virusne i bakterijske infekcije (20).

10. SUVREMENE TERAPIJSKE SMJERNICE U LIJEČENJU BULOZNOG PEMFIGOIDA

BP je obično samoograničavajuća bolest koja može trajati od nekoliko mjeseci do nekoliko godina. Tijekom aktivne faze, bolest je povezana s dvostruko višom smrtnošću u odnosu na opću stariju populaciju. Nagli početak i ozbiljno narušeno opće stanje su loši prognostički čimbenici. Mnogi dostupni terapijski protokoli imaju značajne nuspojave i mnogi bolesnici ih slabo podnose. Smrtnost tijekom prve godine je značajno viša u bolesnika liječenih visokim dozama sistemskih KS-a. Liječenje treba biti usmjereno na kontrolu simptoma gdje je to moguće s minimalnim štetnim učincima. Opcije su široko podijeljene na protuupalne lijekove, imunosupresivne ili imunomodulirajuće lijekove i postupke koji imaju za cilj uklanjanje patogenih protutijela i upalnih posrednika. Izbor liječenja ovisi o pojedincu, osobito o ozbiljnosti kliničke slike BP te prisutnosti komorbiditeta (20).

10.1. SUSTAVNA TERAPIJA KORTIKOSTEROIDIMA

Pokazalo se da je sustavna terapija KS-ima učinkovita u liječenju BP-a u kliničkim ispitivanjima tijekom 1950-ih, i otad se smatraju terapijskim standardom (67,68). Učinak je u većini slučajeva brz, sa suzbijanjem upale i mjehura obično unutar 1-4 tjedna, nakon čega se doza postupno smanjuje. Najčešće korišteni KS su prednizon i prednizolon. Doziranje KS je podijeljeno u tri skupine sukladno kliničkoj prezentaciji bolesti: 0,75–1 mg/kg za bolesnike s teškim oblikom bolesti; 0,5 mg /kg za umjerenu bolest; 0,3 mg/kg za blagu ili lokaliziranu bolest.

Ako su nove lezije malobrojne ili ih nema u roku od 4 tjedna nakon početka terapije, liječenje se može smatrati uspješnim i doza KS bi se trebala postupno smanjivati. Smanjenje dnevne doze prednizolona treba provesti u intervalima od dva tjedna, u početku za oko jednu trećinu ili jednu četvrtinu do 15 mg dnevno, a zatim 2 do 5 mg na 10 mg dnevno. Doza se tada može smanjiti za po 1 mg mjesečno. U oko 50% slučajeva recidiv će se pojaviti u nekom trenutku tijekom razdoblja smanjenja doze, što ukazuje da je prethodna doza vjerojatno bila minimalna djelotvorna za tog pacijenta. U bolesnika s proširenim BP koji ne reagiraju na preporučene početne doze ili se lezije ponavljaju na neprihvatljivo visokim dozama KS-a, poželjno je promijeniti terapiju i dodati adjuvantni lijek. Trajanje sustavnog liječenja steroidima može potrajati mjesecima pa se poduzimaju mjere usmjerene na smanjenje gubitka gustoće kostiju. Uz dodavanje kalcija i vitamina D obično se preporučuju i bisfosfonati koji su se pokazali učinkoviti u očuvanju gustoće kosti ako se daju od početka sistemske terapije steroidima (70). Kalcij može narušiti apsorpciju MMFa i oralnih bisfosfonata te ga se treba uzeti u drugo vrijeme.

10.2. LOKALNA KORTIKOSTEROIDNA TERAPIJA

Vrlo moćni steroidi (klobetazol propionat) su učinkovit oblik liječenja za BP i čini se da imaju manje ozbiljan profil nuspojava u usporedbi s peroralnim prednizonom. Međutim,

njihova primjena u opsežnoj bolesti može biti ograničena (npr. sposobnost pacijenta ili dostupnost njegovatelja da primijeni tretman) i mogu biti povezani sa sustavnom apsorpcijom. Kad je to moguće, treba ih uzeti u obzir kao terapiju prve linije, posebno u lokaliziranoj bolesti.

U 2009. godini izvedeno je kliničko istraživanje koje je usporedilo terapiju klobetazol propionat kremom 20 g dvaput dnevno (standardni režim) s 10-30 g dnevno (blagi režim). Regresiju ili zacjeljivanje kožnih lezija u roku od 3 tjedna postižu gotovo svi bolesnici u oba režima. Nije bilo razlike u pogledu relapsa između blagog i standardnog režima što ukazuje da nema značajne razlike djelotvornosti. Glavne teške nuspojave u obje skupine bile su *diabetes mellitus*, kardiovaskularni i neurovaskularni poremećaji te teške infekcije. Kožne nuspojave su uključivale purpuru, tešku atrofiju kože i strije. Nije bilo značajne razlike u smrtnosti između dviju skupina (71).

10.4. AZATIOPRIN

Trenutno nema dovoljno dokaza o koristima koje bi mogle preporučiti rutinski dodatak AZA uz konvencionalnu KS terapiju. S obzirom na profil nuspojava, preporučuje se smatrati AZA dodatkom prednizolonu gdje je odgovor bio neadekvatan i bolest nije potisnuta ili gdje su nuspojave postojeće terapije problematične i neprihvatljive. Danas se uglavnom koristi u dozama do 2 x 5 mg/kg dnevno kao dodatak sustavnim steroidima (20).

10.5. ANTIBIOTICI I NIKOTINAMID

Tetraciklini i nikotinamid se mogu uzeti u obzir kao liječenje u odraslih, u kombinaciji s lokalnim KS. Antibiotici primjenjeni u dozi s protuupalnim učinkom se koriste u liječenju BP u Njemačkoj gdje oko 10% dermatologa koristi kombinaciju antibiotika i nikotinamida kao prvi izbor liječenja BPa; Uglavnom se koristi doksiciklin (40%), minociklin (31%) i limeciklin (19%) (72). Najviše prijavljenih nuspojava bilo je vezano uz gastrointestinalni

sustav. Od ostalih nuspojava prijavljene su hiperpigmentacija, kandidijaza, te sindrom preosjetljivosti s hipereozinofilijom.

Nikotinamid se koristi u dozi između 500 i 2500 mg dnevno, obično se započinje s 500 mg dnevno, a zatim se doza postupno povećava na 1500 do 2500 mg dnevno kako bi se smanjile GI nuspojave.

Tetraciklin se primjenjuje u dozama od 500-2000 mg dnevno, doksiciklin 200-300 mg dnevno i minociklin 100–200 mg dnevno. Tetraciklin treba izbjegavati kod oštećenja bubrega kao i doksiciklin i minociklin u bolesnika s oštećenjem jetre. Minociklin ima lošiji profil nuspojava i stoga nije prvi izbor antibiotika. Kada je stvaranje lezija potisnuto, doza antibiotika i nikotinamida se mora polako smanjiti (73).

10.4. METOTREKSAT

MTX može biti učinkovit u kontroli BP, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji s topikalnim ili sistemskim steroidima.

Jedna retrospektivna analiza usporedila je 138 bolesnika s BP: 61 bolesnik primio je MTX s lokalnim KS (2,5-17,5 mg tjedno), 37 bolesnika je primilo MTX i prednizolon uz topikalne KS do prekida nastanka novih mjehura, 15 pacijenata je primilo samo prednizolon (6–40 mg dnevno) zbog postojećih kontraindikacija ili nuspojava MTX, a 25 pacijenta je liječeno samo topikalnim betametazonskim gelom. Dvogodišnja remisija bila je 43% za MTX, 35% za MTX i prednizolon, 0% za prednizolon i 83% za topikalni KS. Srednja kumulativna doza MTX-a za postizanje remisije iznosila je 210 mg (raspon 20-1350 mg) (74).

Najvažnija neželjena pojava kod uzimanja MTX-a je mijelosupresija, hepatotoksičnost i pneumonitis. MTX se izlučuje preko bubrega, što treba uzeti u obzir kod starijih osoba i potrebno je prilagoditi dozu (75).

10.5. MOFETILMIKOFENOLAT

MFM je inhibitor sinteze purina u aktiviranim T i B stanica te je općenito dobro podnošljivo imunosupresivno sredstvo koje se najčešće koristi u prevenciji odbacivanja bubrežnog presatka. Opisano je kao djelotvorno u kontroli BP u dozi od 0,5–1 g dva puta dnevno kao monoterapija relapsa bolesti ili kao dodatak sustavnom prednizolonu (76). U obzir treba uzeti i njegovu cijenu koja je znatno veća od drugog, jednako djelotvornog imunosupresivnog lijeka, AZA.

10.6. DAPSON

Zasad ne postoje kontrolirana randomizirana klinička istraživanja koja bi dokazala djelotvornost dapsona kao jedine ili adjuvantne terapije BPa.

Pojedinačna izvješća o slučaju ukazuju da se dapson, bilo sam ili s oralnim steroidima, uspješno koristi u liječenju BPa u dječjoj dobi (77,78).

Nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze predisponira hematološke nuspojave, stoga takve pacijente, najčešće afričkog, srednjoistočnog i južnoazijskog podrijetla, valja isključiti iz ovakvog terapijskog protokola, dok je ostalima nužno pratiti krvnu sliku i jetrenu funkciju. Profil nuspojava dapsona i sulfonamida je potencijalno opasan u starijih osoba. U ovoj skupini pacijenata ih treba razmotriti samo ako su drugi oblici liječenja neučinkoviti ili kontraindicirani, i liječenje početi s niskim dozama (50 mg dnevno) uz postepeno povećanje za 50 mg dnevno u razdoblju od 2 tjedna do maksimalno 150-200 mg dnevno (20).

10.7. INTRAVENSKI IMUNOGLOBULINI

Intravenski imunoglobulini (IVIg) široko su ispitivani kao imunomodulacijsko sredstvo u različitim autoimunim bolestima. Kada se koriste kao monoterapija u BP dio pacijenata postiže remisiju. Iako se radi o kratkotrajnom odgovoru s ponovnom pojavom recidiva unutar 2 tjedna, takvi pacijenti zahtijevaju daljnju infuziju ili liječenje KSima ili AZA (79).

IVIg se dobro podnosi, no izuzetno je skup (5320 £ po ciklusu u dozi od 2 g/kg za pacijenta od 70kg) (80). Ovaj terapijski pristup se može smatrati dopunskim u pacijenata s vrlo teškom bolešću kada postoji neuspjeh ili kontraindikacija drugih oblika liječenja.

10.8. KLORAMBUCIL

Klorambucil bi trebao, kao dodatak sustavnim steroidima, biti alternativa drugim imunosupresivima ako je odgovor na njih slab ili su kontraindicirani. Potrebno je pažljivo praćenje krvne slike radi moguće hematološke toksičnosti.

Rizik hematološke toksičnosti je izražen, posebno trombocitopenije, te se krvna slika u početku prati tjedno. Klorambucilu se pripisuje rizik od nastanka hematološkog maligniteta i smjernice navode da se kumulativnu dozu od 1 g, ili trajanje liječenja od 1 godine, ne smije se prekoračiti.

U otvorenoj studiji, 23 bolesnika s BPom liječeno je uz početne doze prednizolona od 40–60 mg dnevno i klorambucil približno 0,1 mg/kg dnevno. Nakon 2 tjedna, doze oba lijeka su se postupno smanjivale i nijedan bolesnik nije zahtijevao liječenje više od 12 mjeseci. Doza održavanja klorambucila nakon 6 tjedana bila je 2 mg dnevno u većini

slučajeva. Srednja ukupna potreba za steroidom bila je 1866 mg, oko 50% od onoga što je ranije prijavljeno za prednizon i AZA (3688 mg tijekom 3 godine) (81).

10.9. CIKLOFOSFAMID

Ciklofosfamid je toksičniji od drugih imunosupresivnih lijekova koji se koriste za BP. Rijetko se uzima u obzir kao terapijski izbor, osim u slučaju iznimno refraktorne bolesti (72).

Tablica 4. Terapijske smjernice za bulozni pemfigoid
(po uzoru na smjernice Britanskog dermatološkog društva, 2012.)

<p><u>Lokalizirana blaga bolest</u></p> <p>monoterapija potentnim topičkim steroidom (nanesen na leziju)</p> <p>Sistemi kortikosteroid 0,3 mg/kg dnevno ± potentni lokalni steroid (nanesen na leziju)</p> <p>antibiotik u protuupalnim dozama ± potentni lokalni steroid nanesen na leziju:</p> <p>doksiciklin 200 mg /dan</p> <p>oksitetraciklin 1 g /dan</p> <p>limeciklin 408 mg 2x dnevno</p> <p>minociklin 100 mg /dan</p> <p>eritromicin 1–2 g /dan</p>
<p><u>Teški oblik bolesti</u></p> <p>sistemi kortikosteroidi 0,5–1,0 mg/kg dnevno ± potentni lokalni steroid</p> <p>potentni lokalni steroid 5–15 g dvaput dnevno na cijelu površinu kože</p> <p>antibiotik u protuupalnim dozama ± potentni steroid nanesen na lezije</p>
<p><u>Za bolest koja ne reagira na prvu liniju liječenja</u></p> <p><u>razmotriti promjenu terapije ili dodavanje:</u></p> <p>sistemi kortikosteroid 0,5–1,0 mg/kg dnevno ± potentni lokalni steroid</p> <p>antibiotik u protuupalnim dozama (kako je navedeno iznad) ± :</p> <p>nikotinamid 500–2500 mg dnevno</p> <p>azatioprin 1–2,5 mg/kg dnevno</p> <p>methotreksat 5–15 mg thedno</p> <p>dapson 50–200 mg dnevno</p> <p>klorambucil 0.05–0,1 mg/kg dnevno</p>
<p><u>Ukoliko je bolest refrakterna i ne reagira na prethodno navedenu terapiju razmotriti sljedeće:</u></p> <p>mofetilmikofenolat 0,5–1 g dvaput dnevno ili</p> <p>IVIg ; ciklofosfamid; plazmafereza</p>

11. ZAKLJUČAK

Autoimune bulozne dermatoze, kao klinički entitet, obuhvaćaju niz bolesti čija je zajednička osobina pojava mjehura na koži i sluznicama. Bolesti su to koje zahvaćaju mahom stariju populaciju. Taj podatak predstavlja izazov u liječenju jer je to populacija koja je najčešće opterećena komorbiditetima i zahtijeva prilagodbu terapije. Od sredine prošlog stoljeća glavna terapijska osnovica su kortikosteroidi, poglavito sustavni, ali i lokalni, što dokazuje da je autoimuna etiologija bolesti bila poznata od samih početaka suvremenog razdoblja liječenja. Iako naizgled idealni jer djeluju na samu patogenetsku srž bolesti, sa sobom nose niz nuspojava, koje u populaciji opterećenoj komorbiditetima i sporijim metabolizmom lijekova mogu dovesti do komplikacija. Unatoč napretku medicine koja je do molekularne razine raščlanila patofiziološki mehanizam svake bolesti pod okriljem ovog visokoobuhvatnog entiteta, kortikosteroidi se i dalje drže prvom terapijskom linijom, odnosno zlatnim standardom liječenja što i potvrđuju najnovije europske terapijske smjernice. No, uvođenjem adjuvantne terapije, odnosno imunosupresora i poglavito monoklonskih protutijela koja djeluju specifično na osnovni patogenetski mehanizam bolesti, moguće je u sprezi s kortikosteroidnom terapijom polučiti najbolje rezultate. Naime, korištenjem adjuvantne terapije moguće je smanjiti dozu kortikosteroida, pritom zadržavajući njihov terapijski učinak uz smanjenje čestote pojave nuspojava. Ostaje za vidjeti hoće li s vremenom monoklonska protutijela koja visokospecifično djeluju na sam mehanizam bolesti preuzeti primat u liječenju AIBD ili će ostati u okviru adjuvantne terapije koja se u kombinaciji s kortikosteroidima zasad smatra optimumom.

12. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof. dr. sc. Branki Marinović na svim smjernicama, prijedlozima i materijalima, koji su mi bili od velike pomoći, a posebno na strpljivosti i vremenu koje mi je posvetila tijekom izrade ovog rada.

Zahvaljujem se cijeloj svojoj obitelji na neizmjernoj potpori i strpljenju te mojim prijateljima, koji su bili najbolje društvo i podrška svih ovih godina.

13. LITERATURA

1. McMillan JR, Shimizu H. Desmosomes: structure and function in normal and diseased epidermis. *J Dermatol* 2001; 28: 291–298.
2. Garrod D, Chidgey M. Desmosome structure, composition and function. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778: 572–587.
3. Shirakata Y, Amagai M, Hanakawa Y i sur. Lack of mucosal involvement in pemphigus foliaceus may be due to low expression of desmoglein 1. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 76–78.
4. Kemler R. From cadherins to catenins: cytoplasmic protein interactions and regulation of cell adhesion. *Trends Genet* 1993; 9: 317–321.
5. Buxton RS, Magee AI. Structure and interactions of desmosomal and other cadherins. *Semin Cell Biol* 1992; 3: 157–167.
6. Lever WF. Pemphigus. *Medicine* 1965; 32:1–123.
7. Schiltz JR, Michel B. Epidermolysis bullosa acquisita. Report of three cases and review of all published cases. *Arch Dermatol* 1976; 103:1–10.
8. Koulu L, Kusumi A, Steinberg MS, Klaus Kovtun V, Stanley JR. Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol* 1984; 159:2010–2017.
9. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 1991; 67:869–877.
10. Lever WF. Molecular heterogeneity of the bullous pemphigoid antigens as detected by immunoblotting. *J Immunol* 1953; 136:1231–1235.
11. Beutner EH, Lever WF, Witebsky E, Jordon R, Chertock B. Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. *Proc Soc Exp Biol Med* 1965; 117:505–510.
12. Gammon WR, Lewis DM, Carlo JR, Sams WM Jr, Wheeler CE Jr. Epidermolysis bullosa acquisita – a pemphigoid-like disease. *J Am Acad Dermatol* 1980; 11:820–832.

13. Stanley JR, Hawley Nelson P, Yuspa SH, Shevach EM, Katz SI. Production of epidermal acantholysis in normal human skin in vitro by the IgG fraction from pemphigus serum. *J Invest Dermatol* 1981; 67:254–260.
14. Labib RS, Anhalt GJ, Patel HP, Mutasim DF, Diaz LA. The immunopathology of epidermolysis bullosa. *Can Med Assoc J* 1986;108:1143–1146.
15. Ahmed AR, Moy R. Death in pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 1982; 7(2):221-8.
16. Svecova D. Pemphigus vulgaris: a clinical study of 44 cases over a 20-year period. *Int J Dermatol* 2015; 54:1138-1144.
17. Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1974; 38:382-387.
18. Hietanen J, Salo OP. Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Derm Venereol*. 1982; 62(6):491-496.
19. Pietkiewicz P, Gornowicz-Porowska J, Bartkiewicz P, Bowszyc-Dmochowska M, Dmochowski M Reviewing putative industrial triggering in pemphigus: cluster of pemphigus in the area near the wastewater treatment plant. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017; 34:185-191.
20. Marinović B. Stečene vezikulozne i pustulozne dermatoze. U: Basta-Juzbašić i sur. (Ur.) *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 229-252.
21. Bhol K, Mohimen A, Ahmed AR. Correlation of subclasses of IgG with disease activity in pemphigus vulgaris. *Dermatology*. 1994; 189 Suppl 1:85-89.
22. Fitzpatrick RE, Newcomer VD. The correlation of disease activity and antibody titers in pemphigus. *Arch Dermatol*. 1980; 116(3):285-290.
23. Zillikens D. Autoimmune bullous diseases. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. 3.izd. ur. *Braun-Falco's Dermatology* New York:Springer; 2009:641.
24. Kennelly P, Rodwell V. Enzimi:mehanizam djelovanja U: Murray R, Bender D, Botham K, Kennelly P, Rodwell V, Weil P. (Ur.) *Harperova ilustrirana biokemija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str.53.

25. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR i sur. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:1043–1046.
26. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C i sur. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet* 2017; 389:2031–2040.
27. Almugairen N, Hospital V, Bedane C i sur. Assessment of the rate of long-term complete remission off therapy in patients with pemphigus treated with different regimens including medium- and high-dose corticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69:583–588.
28. Bystryn JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol* 1996; 132:203–212.
29. Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:645–652.
30. Czernik A, Bystryn JC. Kinetics of response to conventional treatment in patients with pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2008; 144:682–683.
31. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M i sur. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:622–628.
32. Ioannides D, Apalla Z, Lazaridou E i sur. Evaluation of mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent in pemphigus: a randomized, prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26:855–860.
33. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. Results obtained in 84 patients between 1961 and 1982. *Arch Dermatol* 1984; 120:44–47.
34. Hirone T. Pemphigus: a survey of 85 patients between 1970 and 1974. *J Dermatol* 1978; 5:43–47.
35. Ratnam KV, Phay KL, Tan CK. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. A 5-year study. *Int J Dermatol* 1990; 29:363–367.
36. Mimouni D, Bar H, Gdalevich M i sur. Pemphigus, analysis of 155 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:947–952.

37. National Institute for Health and Care Excellence. Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture. Clinical guideline CG146. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg146>.
38. Roujeau JC. Pulse glucocorticoid therapy. The 'big shot' revisited. *Arch Dermatol* 1996; 132:1499–1502.
39. Mentink LF, Mackenzie MW, Toth GG i sur. Randomized controlled trial of adjuvant oral dexamethasone pulse therapy in pemphigus vulgaris: PEMPULS trial. *Arch Dermatol* 2006; 142:570–576.
40. Werth VP. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids. *Arch Dermatol* 1996; 132:1435–1439.
41. Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves W, Hampton PJ, Mohd Mustapa MF, Setterfield JF. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *British Journal of Dermatology* 2017; 177:1170–1201.
42. Roenigk HH, Deodhar S. Pemphigus treatment with azathioprine. Clinical and immunologic correlation. *Arch Dermatol* 1973; 107:353–357.
43. Chaidemenos G, Apalla Z, Koussidou T i sur. High dose oral prednisone vs. prednisone plus azathioprine for the treatment of oral pemphigus: a retrospective, bi-centre, comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:206–210.
44. Martin LK, Werth V, Villanueva E i sur. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009 [pristupljeno 21.2.2019.] Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006263.pub2/full>
45. Shahidi-Dadras M, Karami A, Toosy P i sur. Pulse versus oral methylprednisolone therapy in pemphigus vulgaris. *Arch Iran Med* 2007; 10:1–6.
46. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M i sur. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:622–628.
47. Rose E, Wever S, Zillikens D i sur. Intravenous dexamethasonecyclophosphamide pulse therapy in comparison with oral methylprednisolone-azathioprine therapy in patients with pemphigus: results of a

- multicenter prospectively randomized study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3:200–206.
48. Enk AH, Knop J. Mycophenolate is effective in the treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1999; 135:54–56.
 49. Matsukura S, Knowles SR, Walsh S i sur. Effect of a single-cycle alternative dosing regimen for rituximab for recalcitrant pemphigus: a case series of 9 patients. *Arch Dermatol* 2012; 148:734–739.
 50. Eming R, Nagel A, Wolff-Franke S i sur. Rituximab exerts a dual effect in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol* 2008; 128:2850–2858.
 51. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA i sur. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006; 355:1772–1779.
 52. Krain LS, Landau JW, Newcomer VD. Cyclophosphamide in the treatment of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1972; 106:657–661.
 53. Fellner MJ, Katz JM, McCabe JB. Successful use of cyclophosphamide and prednisone for initial treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1978; 114:889–894.
 54. Pasricha JS, Ramji G. Pulse therapy with dexamethasone-cyclophosphamide in pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1984; 50:199–203.
 55. Gurcan H, Mabrouk D, Ahmed RA. Management of pemphigus in pediatric patients. *Minerva Pediatr* 2011; 63:279–291.
 56. Ahmed AR, Gurcan HM. Use of intravenous immunoglobulin therapy during pregnancy in patients with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:1073–1079.
 57. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H i sur. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:595–603.
 58. Mashkilleyson N, Mashkilleyson AL. Mucous membrane manifestations of pemphigus vulgaris. A 25-year survey of 185 patients treated with corticosteroids or with combination of corticosteroids with methotrexate or heparin. *Acta Derm Venereol* 1988; 68:413–421.

59. Kasperkiewicz M, Schmidt E, Zillikens D. Current therapy of the pemphigus group. *Clin Dermatol* 2012; 30:84–94.
60. Ruocco V, Rossi A, Argenziano G i sur. Pathogenicity of the intercellular antibodies of pemphigus and their periodic removal from the circulation by plasmapheresis. *Br J Dermatol* 1978; 98:237–241.
61. Nishio-Lucar A, Balogun RA, Sanoff S. Therapeutic apheresis in kidney transplantation: a review of renal transplant immunobiology and current interventions with apheresis medicine. *J Clin Apher* 2013; 28:56–63.
62. Bakker CV, Terra JB, Pas HH, Jonkman MF. Bullous pemphigoid as pruritus in the elderly: a common presentation. *JAMA Dermatol.* 2013; 149(8):950-953.
63. Baykal C; Okan G; Sarica R Childhood bullous pemphigoid developed after the first vaccination. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(2 Suppl):348-350.
64. Liu YD, Wang YH, Ye YC, Zhao WL, Li L. Prognostic factors for mortality in patients with bullous pemphigoid: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res.* 2017; 309:335-347.
65. Jedlickova H, Hlubinka M, Pavlik T, Semradova V, Budinska E, Vlasin Z. Bullous pemphigoid and internal diseases - A case-control study. *Eur J Dermatol* 2010; 20:96-101.
66. Bernard P i sur. Risk factors for relapse in patients with bullous pemphigoid in clinical remission: a multicenter, prospective, cohort study. *Arch Dermatol* 2009; 145:537-542.
67. Koga H, Teye K, Ishii N, Ohata C, Nakama T. High index values of enzyme-linked immunosorbent assay for BP180 at baseline predict relapse in patients with bullous pemphigoid. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5:139.
68. Stevenson CJ. Treatment in bullous diseases with corticosteroid drugs and corticotrophin. *Br J Dermatol* 1960; 72:11–21.
69. Church R. Pemphigoid treated with corticosteroids. *Br J Dermatol* 1960; 72:434–438.
70. Tee SI, Yosipovitch G, Chan YC i sur. Prevention of glucocorticoid induced osteoporosis in immunobullous diseases with alendronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol* 2012; 148:307–314.

71. Joly P, Roujeau JC, Benichou J i sur. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1681–1687.
72. Venning VA i sur. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *British Journal of Dermatology* 2012; 167:1200–1214.
73. Hofmann SC, Kautz O, Hertl M i sur. Results of a survey of German dermatologists on the therapeutic approaches to pemphigus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7:227–233.
74. Kjellman P, Eriksson H, Berg P. A retrospective analysis of patients with bullous pemphigoid treated with methotrexate. *Arch Dermatol* 2008; 144:612–616.
75. Bangert CA, Costner MI. Methotrexate in dermatology. *Dermatol Ther* 2007; 20:216–228.
76. Bohm M, Beissert S, Schwarz T i sur. Bullous pemphigoid treated with mycophenolate mofetil. *Lancet* 1997; 349:541.
77. Motegi S, Abe M, Tamura A i sur. Childhood bullous pemphigoid successfully treated with diaminodiphenyl sulfone. *J Dermatol* 2005; 32:809–812.
78. Marcus KA, Halbertsma FJ, van Steensel MA. A case of juvenile bullous pemphigoid – successful treatment with diaminodiphenylsulfone and prednisone. *Pediatr Dermatol* 2009; 26:55–58.
79. Gaitanis G, Alexis I, Pelidou SH i sur. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of adult patients with bullous pemphigoid. *Eur J Dermatol* 2012; 22:363–369.
80. Department of Health. Clinical Guidelines for Immunoglobulin use, 2nd edn. updated 2011. Dostupno na: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_085235.
81. Burton JL, Harman RR, Peachey RD i sur. Azathioprine plus prednisone in treatment of pemphigoid. *BMJ* 1978; 2:1190–1191.

14. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 7. prosinca 1994. godine u Dubrovniku. Osnovnu školu završio sam u OŠ Ivana Gundulića u Dubrovniku. Srednješkolosko obrazovanje sam završio u Gimnaziji Dubrovnik 2013. godine. Medicinski fakultet upisao sam 2013. godine i trenutno završavam 6. godinu. Bio sam član Plivačkog kluba "Jug" 12 godina. Aktivno se služim engleskim, njemačkim i španjolskim jezikom.